



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

QUEDAS/ FRATURAS DE CAUSA MEDICAMENTOSA: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho submetido por
Joana Reis Campos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

QUEDAS/FRATURAS DE CAUSA MEDICAMENTOSA: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho submetido por
Joana Reis Campos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Oliveira

Agradecimentos

Agradeço sobretudo ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Oliveira, pela sua disponibilidade, dedicação, empenho e sabedoria que me transmitiu ao longo desta fase.

Um agradecimento muito especial às pessoas que mais amo e que nunca desistiram em acreditar nas minhas competências e que me apoiaram incondicionalmente: os meus pais.

Ao meu irmão, Pedro, pela amizade inesgotável, pela paciência e pelo auxílio em diversas situações.

Agradeço à restante família, avós, tios e primos, pelo apoio e carinho que me têm propiciado.

Aos meus amigos e colegas pelo companheirismo e pela força e coragem ao longo desta caminhada.

Resumo

As quedas constituem um importante problema de saúde pública, verificando-se cerca de 424000 quedas por ano. Existem três grupos de fatores de risco para a ocorrência de quedas: ambientais, intrínsecos e extrínsecos. Esta revisão vai incidir sobre os fatores extrínsecos, nomeadamente a medicação que poderá estar na origem de quedas. Por outro lado, também existem fármacos que provocam alterações no metabolismo ósseo, tornando-o mais suscetível a fraturas.

Globalmente, tem-se registado um envelhecimento populacional. Os idosos apresentam normalmente várias comorbilidades, o que condiciona um consumo crescente de fármacos. Por vezes, estes fármacos, tais como ansiolíticos, antipsicóticos, antihipertensores e laxantes, estão associados ao aumento do risco de quedas ou ao enfraquecimento da arquitetura esquelética, provocando fraturas.

Contudo, nem sempre se pode alterar a medicação ou as doses dos fármacos prescritos. Desta forma é necessário instituir medidas preventivas não farmacológicas e farmacológicas. Estas incluem não apenas o ajuste da medicação, mas também o consumo de suplementos como cálcio ou vitamina D.

Palavras-chave: Quedas, fraturas, fatores de risco, medicação

Abstract

Falls are an important public health problem, verifying nearly 424000 on a year. There are three risk factor groups for the occurrence of falls: environmental, intrinsic and extrinsic. This revision will focus on extrinsic factors, namely medication which may be the cause of falls. Furthermore, there are also drugs which induce changes in bone metabolism, making it more likely to fractures.

Globally, it has been registered a populational aging. Elderly people typically have many comorbidities, which conditions an increasing consumption of drugs. Occasionally, these drugs, such as, anxiolytics, antipsychotics, anti-hypertensive agents and laxatives, are associated with increased risk of falls or with the weakening of skeletal architecture, causing fractures.

Nevertheless, there's not always a chance of changing the medication or changing the prescription drugs doses. Thus it is necessary to institute non-pharmacological and pharmacological preventive measures. These include not only the medication adjustment, but also the consumption of supplements like calcium or D vitamin

Keywords: Falls, fractures, risk factors, medication

Índice Geral

1. Introdução.....	15
2. Quedas.....	17
3. Fraturas.....	19
4. Impacto Económico.....	21
5. Fármacos	23
5.1. Ansiolíticos	23
5.2. Hipnóticos.....	24
5.3. Antipsicóticos	26
5.4. Anticonvulsivantes (antiepiléticos)	29
5.5. Antidepressivos.....	31
5.6. Antiparkinsonianos	33
5.7. Opióides.....	35
5.8. Laxantes	37
5.9. Antihipertensores.....	38
5.9.1. Diuréticos Tiazídicos.....	39
5.9.2. Fármacos que alteram o Sistema Nervoso Simpático	40
5.9.3. Vasodilatadores diretos	41
5.9.4. Bloqueadores dos canais de cálcio	43
5.9.5. Inibidores da angiotensina.....	43
5.10. Corticosteroides	45
6. Prevenção de quedas e fraturas	49
7. Conclusão.....	51
8. Bibliografia.....	53

Índice de Imagens

Figura 1 - Fratura em ramo verde em esquema (A) e em radiografia do rádio (B).....	19
Figura 2 - Fraturas por compressão ou esmagamento em esquemas ilustrativos do calcâneo (A), corpo vertebral (B) e colo do fémur (C)	20
Figura 3 - Complexo GABA A - canal iónico de Cl^-	24
Figura 4 - Estruturas químicas de antipsicóticos típicos	27
Figura 5 - Estruturas químicas de antipsicóticos atípicos	27
Figura 6 - Esquema da inativação dos canais iónicos de Na^+	30
Figura 7 - Esquema do mecanismo da transmissão sináptica do GABA.	30
Figura 8 - Esquema terapêutico dos fármacos antiparkinsonianos	34
Figura 9 - Mecanismo de ação dos opiáceos.....	36
Figura 10 - Transporte de iões no túbulo contornado distal.	39
Figura 11 - Transporte de iões na ansa de Henle.....	40
Figura 12 - Mecanismo de ação dos nitratos.	42
Figura 13 - Mecanismo de ação dos iECAs e dos ARAs.	44
Figura 14 - Esquema das principais vias da biossíntese das hormonas esteroides.....	45
Figura 15 - Mecanismo de ação dos corticosteroides.....	46

Lista de Abreviaturas

ADT – Antidepressivos tricíclicos

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

ARA – Antagonista dos recetores de angiotensina II

AT1 – Angiotensina II do tipo 1

AVC – Acidente vascular cerebral

cGMP – Monofosfato cíclico de guanosina

COMT – Catecol – *O* – metiltransferase

DGS – Direção Geral de Saúde

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

GRE – Elementos de resposta de glicocorticoides

hGR α – Recetor glucocorticoide humano alfa

hGR β – Recetor glucocorticoide humano beta

hsp90 – Proteínas de choque térmico

iECA – Inibidor do enzima conversor de angiotensina II

iMAO – Inibidor da monoaminoxidase

ISRS – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

ISRSN – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina

NF-Kb – Fator nuclear kappa B

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTH – Hormona paratiroide

SNC – Sistema nervosa central

5-HT – 5-hidroxitriptamina ou serotonina

μ - Miu

δ – Delta

κ - kappa

1. Introdução

Atualmente, as quedas são um importante problema de saúde pública. Estas ocorrem principalmente em idosos e estima-se que ocorram cerca de 424000 quedas por ano no mundo (Mizukami et al., 2013). As quedas podem estar relacionadas com várias causas: idade, patologias, medicação e pré e pós-operatório (Laguna-Parras et al., 2010).

Em Portugal, as pirâmides etárias demonstram uma diminuição da fecundidade e um aumento significativo da esperança de vida. Em 2013, a população idosa (pessoas com idade igual ou superior a 65 anos) atingiu os 19,9% do total da população, correspondendo a 2069,8 milhares de idosos. Assim, Portugal é o quarto país da União Europeia com maior percentagem de população idosa, estando Itália (20,7%), Alemanha (20,7%) e Grécia (20,1%) nos três primeiros lugares (Carrilho & Craveiro, 2013). Assim, como se observou um envelhecimento populacional, estes eventos são preocupantes, uma vez que, se tratam de uma das principais causas de morte em idosos, em todo o mundo (Rezende et al., 2012).

Os idosos são mais propensos a quedas muitas vezes relacionadas com doenças que surgem com o avançar da idade, tais como, doenças crónico-degenerativas, distúrbios mentais, cancro, patologias cardiovasculares (Rezende, Gaede-Carrillo, & Sebastião, 2012). Além disso, os idosos apresentam-se frequentemente desnutridos, possuem baixo peso e baixo teor de água no corpo. Deste modo, ao utilizar-se doses *standard* de fármacos em idosos, poderá haver um efeito residual ou um maior risco de toxicidade, do qual podem resultar quedas (Huang et al., 2012; Rezende et al., 2012).

As mulheres são mais propensas as quedas e fraturas comparativamente aos homens, uma vez que, têm uma maior fragilidade óssea. As mulheres não só possuem ossos mais pequenos do que os dos homens, como também têm, fruto das alterações hormonais no período pós menopausa, uma acentuada perda da massa esquelética. Por isso, as mulheres têm com maior frequência fraturas osteoporóticas (Rezende et al., 2012).

Por outro lado, existem patologias que aumentam o risco de quedas nos doentes. O acidente vascular cerebral (AVC) tem sido demonstrado ser um dos fatores que podem levar às quedas. Após um AVC, os doentes perdem a força muscular nos membros e ficam incapazes de coordenar as acções, dificultando a marcha. Quando uma patologia como esta ocorre num idoso, em que a osteoartrite diminui a estabilidade

postural, reduz a força muscular, e provoca dores nas articulações das pernas, há uma maior dificuldade no movimento, propiciando a quedas (Mizukami et al., 2013).

A medicação também é um fator muito importante na ocorrência de quedas, devido aos seus efeitos adversos, ou pelo uso inadequado, como por exemplo relativamente à dose utilizada (Berdot et al., 2009; Laguna-Parras et al., 2010). Inúmeros fármacos têm efeitos adversos, como tonturas, vertigens, fraqueza muscular, hipotensão ortostática que podem levar às quedas (Rezende et al., 2012). As benzodiazepinas, antidepressivos, antipsicóticos, são exemplos que estão fortemente relacionados com o risco de quedas (Hartikainen, Lönnroos, & Louhivuori, 2007). Por isso, é importante ter em atenção não só às doses prescritas, principalmente em idosos, e como também à duração da prescrição.

Além das fraturas, as quedas, podem originar outras consequências como por exemplo, a diminuição da qualidade de vida, perda da capacidade de realização de tarefas diárias manifesta na diminuição da autonomia (Rezende et al., 2012).

2. Quedas

Segundo a OMS, as quedas são definidas como “eventos inesperados em que um indivíduo cai acidentalmente”. Como estes eventos podem originar lesões, então são considerados como sendo um problema de saúde pública. Ainda segundo a OMS, estima-se que em cada ano ocorram 424000 quedas, sendo a segunda principal causa de morte por lesão não intencional.

As quedas diferem entre si, e por isso, elaborou-se uma taxonomia que as classifica segundo a capacidade do paciente e a atividade que este está a exercer no momento da queda. Deste modo, as quedas classificam-se nos seguintes subgrupos: grupo A, em que se trata de um novo ambiente para o paciente; grupo B, as quedas ocorrem derivado a uma doença; grupo C, o paciente ultrapassou as suas capacidades; grupo D, quando, por exemplo, um fisioterapeuta dá permissão para iniciar um novo exercício ainda dentro da sua capacidade; grupo E, em que os fármacos são os causadores de quedas devido à hipotensão ortostática, sedação ou desequilíbrio; grupo F, quando existe fatores fora do controle do paciente como o piso escorregadio; e por fim, grupo G, em pacientes muito dependentes de outras pessoas para tarefas básicas (Hanger, Wills, & Wilkinson, 2014).

Existem três grupos de fatores de risco para quedas: ambientais (piso escorregadio e irregular, falta de iluminação, tapetes soltos), intrínsecos (desequilíbrio, fraca força muscular, problemas de visão e/ ou de cognição) e extrínsecos (fármacos e combinações de vários fármacos) (Hartikainen et al., 2007).

A idade pode ser, por si só, um factor de risco. Por exemplo, os idosos devido às alterações físicas e cognitivas estão mais sujeitos a quedas. Por outro lado, as crianças também são propícias às quedas porque adquirem comportamentos de risco quando decidem explorar o meio que as rodeia, colocando por vezes em situações perigosas.

3. Fraturas

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Ortopédicos, “uma fratura é a quebra de um osso”. Esta pode ser fratura **articular** (envolvendo uma superfície articular de uma articulação), **fechada** (quando a pele não sofreu danos ou tem apenas feridas superficiais), **exposta ou aberta** (onde possui uma ferida que contacta com a fratura, propiciando o risco de infeções), **luxação** (quando há uma perda completa do contacto entre as superfícies articulares) e **subluxação** (quando há uma perda de contacto parcial das superfícies articulares) (Proença, 2008).

As fraturas podem ocorrer por diversas causas como por exemplo, quando ocorrem devido a um traumatismo violento, denominando-se por causas **traumáticas**; por outro lado, uma doença também pode provocar fraturas, uma vez que, há doenças que tornam os ossos mais frágeis (osteoporose, metástases), e deste modo, trata-se de uma causa **patológica**; ou então devido a um esforço contínuo, e assim designa-se causa por **fadiga ou sobrecarga** (Proença, 2008).

Podemos classificar as fraturas em três tipos: **fratura em ramo verde** – mais frequente em crianças, havendo uma rotura incompleta da continuidade do osso – **fratura por compressão e esmagamento** – quando o osso fica esmagado – **fraturas por avulsão ou arrancamento** – surge sob uma contração violenta de determinados músculos ou devido a movimentos forçados de articulações, levando ao arrancamento da inserção óssea (Proença, 2008).

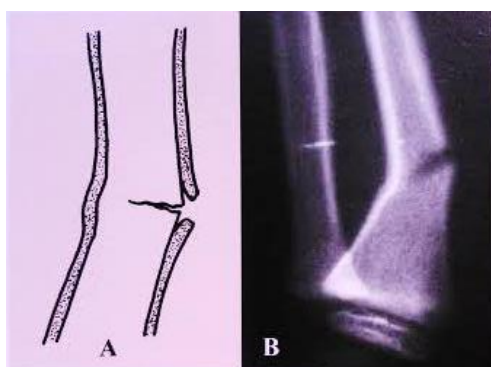


Figura 1 - Fratura em ramo verde em esquema (A) e em radiografia do rádio (B).
Adaptado (Proença, 2008)

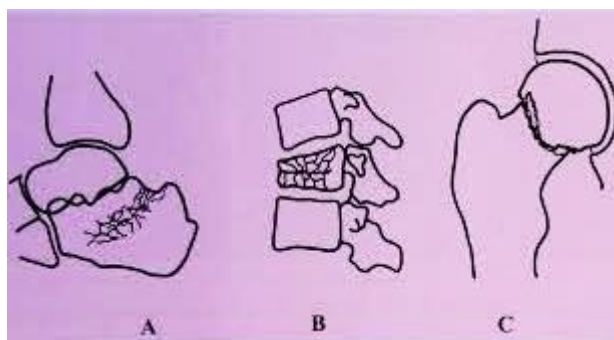


Figura 2 - Fraturas por compressão ou esmagamento em esquemas ilustrativos do calcâneo (A), corpo vertebral (B) e colo do fêmur (C). Adaptado (Proença, 2008)

Entre 2008 e 2009, revelou-se que as treze fraturas mais frequentes foram: proximal do fêmur, distal do rádio, coluna vertebral, dedos, colo do úmero, metacárpica, maleolar, luxação do ombro, base do 5º. metatársico, rádio, bacia, diáfise da tíbia e clavícula (Serra, Oliveira & Castro, 2012).

4. Impacto Económico

A partir das quedas podem originar-se fraturas, e por isso, muitas vezes é necessária a intervenção cirúrgica para a resolução destas fraturas, implicando um conjunto de custos bastante elevado, para além de todas as comorbilidades associadas às quedas.

Assim, os custos derivados às quedas podem subdividir-se em duas categorias: **diretos**, que incluem todos os custos associados aos cuidados de saúde, como os tratamentos e consultas; e **indiretos**, que estão relacionados com as perdas de produtividade (OMS, 2008).

A OMS publicou em 2008 um documento que menciona custos que estas quedas podem implicar. Deste modo, refere que 50% do custo total deve-se ao internamento. Por exemplo, na Irlanda o custo médio de internamento por lesão para pessoas com 65 anos ou mais é de US \$6646 e nos EUA é de US \$17483 (OMS, 2008). Contudo, os custos variam consoante os países, e assim, o custo médio por queda no sistema de saúde para pacientes de 65 anos ou mais é de US \$3611 na Finlândia e de US \$1049 na Austrália (OMS, 2008).

Infelizmente, não existem muitos dados acerca dos custos em Portugal. Em 2006 constatou-se que houve 2640 fraturas vertebrais e 9523 fraturas no colo do fémur, o que levou a um gasto de cerca de 52 milhões de euros em cuidados hospitalares (DGS, 2008). Mais recentemente, em 2007, demonstrou-se que por cada internamento por fratura do fémur o custo médio associado é de 4100 € (Alves, Pina, & Barbosa, 2007).

Além das quedas, a osteoporose também pode conduzir à ocorrência de fraturas devido à fragilidade do osso. Deste modo, estima-se que o custo anual destas fraturas ocorridas na Europa é aproximadamente de 36 biliões de euros (Branco, Felicíssimo, & Monteiro, 2009). Contudo, em 2010 surgiram novos dados onde é possível verificar que os países da União Europeia com maiores encargos devido às fraturas são: Alemanha (9,3 biliões de euros), Itália (7,2 biliões de euros), Reino Unido (5,6 biliões de euros), França (5 biliões de euros) e Espanha (2,9 biliões de euros) (Fundação Internacional de Osteoporose, 2012). Por outro lado, destacando as fraturas da extremidade proximal do fémur, podemos constatar que o custo médio por fratura é de 8346 € na Itália, 8822 € no Reino Unido, 9772 € em Espanha e 9907 € na França (Branco et al., 2009).

Adicionalmente, no Brasil o custo médio da cirurgia para a fratura da anca em pacientes idosos é de R \$5132,31 (Loures et al., 2015).

5. Fármacos

Por vezes, os fármacos podem originar efeitos adversos que podem conduzir às quedas, e consequentemente, às fraturas. Estes fármacos são principalmente os psicotrópicos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, diuréticos, laxantes, entre outros. Por exemplo, as tonturas, a hipotensão postural e os desequilíbrios eletrolíticos são possíveis efeitos destes fármacos e estão associados ao risco de quedas. Portanto, neste capítulo pretende-se perceber quais os fármacos que podem provocar quedas/fraturas e quais as razões que podem causar este problema de saúde pública.

5.1. Ansiolíticos

Os ansiolíticos são fármacos que são utilizados para reduzir a ansiedade (Bakken et al., 2014). A ansiedade trata-se de uma reação ao *stress*, caracterizando-se por exemplo, por irritabilidade, desconforto e insegurança. Como tratamento de primeira linha para a ansiedade utilizam-se as benzodiazepinas (Costa et al., 2014).

As benzodiazepinas são um dos fármacos mais utilizados em idosos, tanto para estados de ansiedade como para a insónia (Bartlett, Abrahamowicz, Grad, Sylvestre, & Tamblyn, 2009).

Estes fármacos ligam-se às subunidades específicas do GABA_A na sinapse do sistema nervoso central (SNC). O recetor GABA_A possui uma estrutura pentamérica, ou seja, é constituída por cinco subunidades (duas $\alpha 1$, duas $\beta 2$ e uma γ). Deste modo, a ligação ao recetor vai potenciar a ação do GABA, propiciando um aumento da frequência de abertura do canal iónico de Cl⁻. Assim, entra para a célula uma maior quantidade de Cl⁻, o que leva a um aumento de carga negativa, isto é, a célula fica hiperpolarizada, e por isso, a atividade neuronal fica diminuída (Katzung, Masters, & Trevor, 2012).

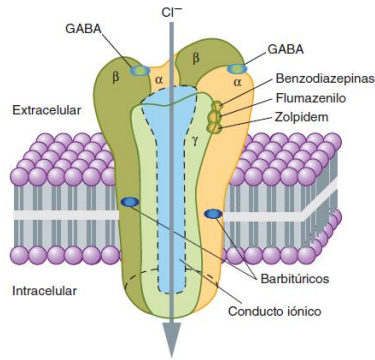


Figura 3 - Complexo GABA A - canal iônico de Cl⁻. Adaptado (Katzung et al., 2012)

Contudo, tem sido demonstrado que as benzodiazepinas podem levar a alguns problemas tais como, a tolerância, dependência e efeitos psicomotores. Além disso, pode estar relacionado com o risco de quedas, e consequentemente, à origem de fraturas (Rossat et al., 2011). Este risco é maior em idosos devido às mudanças fisiológicas, tornando-os mais suscetíveis aos efeitos destes fármacos (Bartlett et al., 2009). Por isso, como estes fármacos podem provocar déficit de atenção, desequilíbrio, problemas na marcha e sedação, então estão diretamente relacionados com o risco de quedas. As benzodiazepinas que estão mais associadas a este risco são clobazam e prazepam, fármacos de tempo de semi-vida de longa duração (Rossat et al., 2011). Sendo fármacos de longa duração, pode levar ao efeito sedativo residual, portanto, a acumulação destes efeitos pode levar às quedas, principalmente em idosos (Rezende et al., 2012).

Por sua vez, Bakken (2014) sugere que a utilização de benzodiazepinas de curta duração está mais relacionado com o risco de fratura na anca do que com benzodiazepinas de longa duração. Contudo, o mecanismo que pode explicar este resultado ainda não está explícito.

Deste modo, é necessário ter precaução com a utilização de benzodiazepinas, com a especial atenção em idosos, pois existem vários estudos que comprovam que a utilização destes fármacos está fortemente associada ao aumento de risco de quedas provocando vários tipos de lesões como por exemplo, fraturas.

5.2. Hipnóticos

Os hipnóticos são um grupo de fármacos frequentemente utilizados para induzir o sono, melhorando a sua qualidade e desta forma, reduzir as insónias (Bakken

et al., 2014; Obayashi et al., 2013). Segundo Schwope (2014), a prevalência dos distúrbios do sono é cada vez maior. A insónia, por exemplo, tem uma prevalência cerca de 12-20% da população adulta em geral (Schwope et al., 2014). Além disso, nos EUA este problema pode levar a custos muito elevados, entre os \$92,5 e os \$107,5 biliões por ano, devido aos gastos diretos e indiretos, como despesas em procedimentos médicos e em medicamentos, assim como acidentes e redução de produtividade (Grewal & Doghramji, 2010). Deste modo, o grupo de fármacos que é utilizado no tratamento destas enfermidades é constituído por benzodiazepinas, barbitúricos e “compostos Z”.

Zolpidem e zopiclone são exemplos de “compostos Z” e são hipnóticos relativamente recentes. Como são considerados mais seguros do que as benzodiazepinas devido ao seu menor efeito residual, começaram a ser muito utilizadas, principalmente em idosos (Kang et al., 2012). Nos EUA, são realizadas cerca de 43 milhões de prescrições de zolpidem por ano (Schwope et al., 2014). Em Portugal, também o consumo destes medicamentos tem vindo a aumentar, sendo que em 2012, foram prescritas cerca de 1053804 embalagens de zolpidem (DGS, 2013).

Estes fármacos têm um mecanismo de ação muito semelhante ao das benzodiazepinas. Isto é, ligam-se selectivamente à subunidade $\alpha 1$ do recetor GABA_A, aumentando a frequência de abertura do canal iónico de Cl⁻, levando à hiperpolarização da célula (Bruton, Chabner, & Knollmann, 2012; Katzung et al., 2012).

Contudo, sendo um fármaco que atua no sistema nervoso central, pode, secundariamente, originar efeitos que podem levar a quedas, tais como, sedação, tonturas e desequilíbrio ou ataxia (Bakken et al., 2014; Finkle et al., 2011; Kang et al., 2012). O risco de quedas é maior quando os indivíduos tomam estes fármacos numa hora demasiado tardia relativamente àquela que irão acordar, resultado dos efeitos prolongados que possam permanecer durante a manhã; além disso, e no caso de interrupção do sono pode haver um aumento de risco de quedas (Finkle et al., 2011). Lin (2012) sugere que não só os idosos têm um elevado risco de quedas, mas os doentes com osteoporose também estão propensos a estes eventos. Adicionalmente, os trabalhadores com empregos cuja hora de entrada é demasiado cedo, também podem sofrer quedas, uma vez que, usufruíram de poucas horas de sono (Lin, Chen, Liao, Hsieh, & Sung, 2014). Wang (2001) também refere que doentes com insuficiência renal ou hepática são mais sensíveis aos efeitos adversos destes hipnóticos.

Por outro lado, Bakken (2014) considera que os “compostos Z” podem proteger de quedas noturnas, uma vez que, as pessoas encontram-se a dormir profundamente e por isso, não se levantam durante a noite, prevenindo destas lesões.

Uma forma de prevenir as quedas, e consequentemente as fraturas, provocadas pela utilização deste grupo de hipnóticos é, por exemplo, não exceder a dose de 5mg e evitar o consumo destes fármacos durante demasiado tempo (Wang, Bohn, Glynn, Mogun, & Avorn, 2001).

5.3. Antipsicóticos

Os antipsicóticos são fármacos utilizados no tratamento de psicoses, tais como, esquizofrenia, paranóia, depressão psicótica, perturbação bipolar, entre outros. A psicose trata-se de um problema mental caracterizado por ter uma perceção distorcida da realidade, com alterações da função cognitiva e no humor. Assim, os sintomas da psicose podem classificar-se em três tipos: positivos (alucinações, delírios), negativos (apatia, isolamento social) e cognitivos (défice de memória e dificuldade na aprendizagem) (Bruton et al., 2012).

Estes fármacos subdividem-se em dois tipos: típicos ou de primeira geração e atípicos ou de segunda geração. Por outro lado, os antipsicóticos também podem subdividir-se em vários grupos: derivados de fenotiazinas em que têm três subfamílias, derivados alifáticos e de piperidina (menos potentes) e derivados de piperazina (mais potentes e mais eficazes em doses menores); os derivados de tioxanteno; os derivados de butirofenona; diversas estruturas, como por exemplo, pimocida e molindona; e por fim, antipsicóticos atípicos, como a clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona (Katzung et al., 2012).

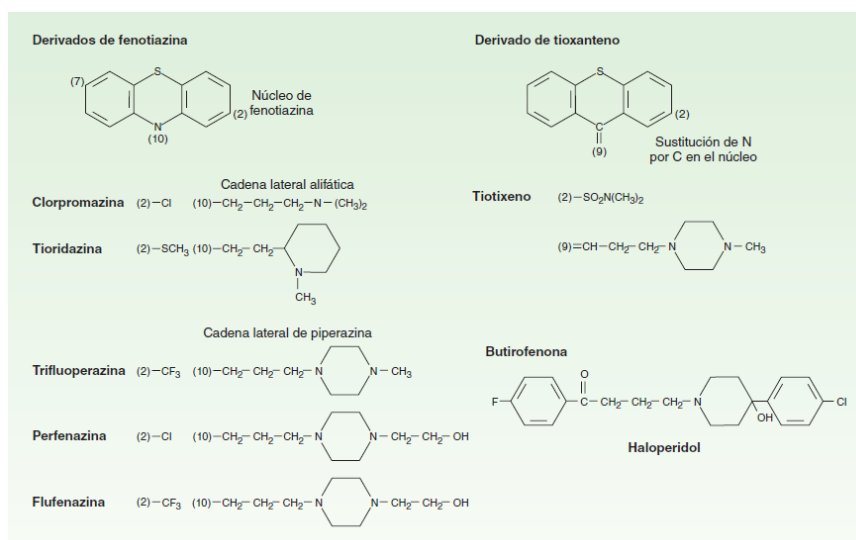


Figura 4 - Estruturas químicas de antipsicóticos típicos. Adaptado (Katzung et al., 2012)

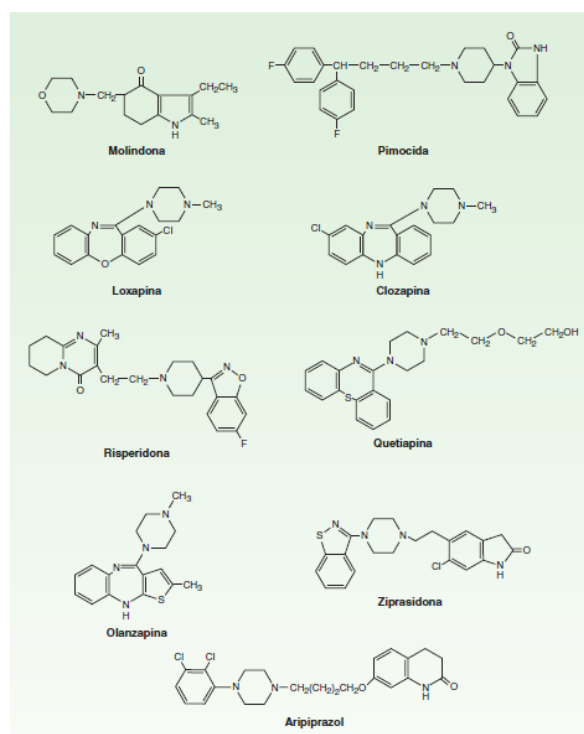


Figura 5 - Estruturas químicas de antipsicóticos atípicos. Adaptado (Katzung et al., 2012)

Os antipsicóticos atuam nos recetores D2 da dopamina. Contudo, para uma melhor compreensão do seu mecanismo de ação é necessário explicar as várias vias dopaminérgicas. Deste modo, existe 5 vias diferentes que têm diferentes funções: via **mesolímbica – mesocortical**, responsável pelo *stress*, comunicação e cognição; via **nigrostriada**, atua na coordenação do movimento voluntário; via **tuberoinfundibular**

em que liberta dopamina, inibindo a secreção de prolactina da hipófise anterior; via **medular periventricular**, que intervém no comportamento alimentar; e via **incertohipotalâmica** que regula a fase motivacional antecipatória. No entanto, os antipsicóticos atuam essencialmente no sistema mesolímbico – mesocortical, bloqueando os recetores D2 (Katzung et al., 2012).

Hoje em dia estão descritos cinco recetores de dopamina que possuem duas famílias: **D1** que é codificado por um gene no cromossoma 5, aumentando o AMPc pela ativação de Gs e além disso também consta nesta família o receptor D5 codificado pelo cromossoma 4; e **D2** que é codificado pelo cromossoma 11, diminui o AMPc por inibição de Gi e inibe os canais de cálcio. Adicionalmente, também fazem parte desta família D3 e D4 (Katzung et al., 2012).

Para que os antipsicóticos típicos tenham a eficácia pretendida é necessário administrar doses suficientes para ocupar pelo menos 60% dos recetores D2. Quando estes alcançam uma ocupação de 80% (ou mais) pode levar ao aparecimento de efeitos extrapiramidais (discinesia, distonia, acatisia). Por outro lado, os antipsicóticos atípicos apenas ocupam 30% a 50% para serem eficazes, e por isso, não originam os efeitos extrapiramidais. Além disso, os antipsicóticos atípicos têm uma maior afinidade para com o recetor 5-HT_{2A} do que para o recetor D2. Curiosamente, os antipsicóticos típicos também bloqueiam outros sistemas como 5-HT₂, recetores α adrenérgicos, acetilcolina e histamínicos H1, daí possuírem muitos efeitos adversos (Katzung et al., 2012).

Deste modo, como os antipsicóticos típicos podem originar efeitos extrapiramidais, então têm um elevado risco de provocar quedas, uma vez que, estes efeitos caracterizam-se por causar transtornos no movimento, como discinesia, distonia ou acatisia. Porém, estes fármacos também bloqueiam os recetores α adrenérgicos, e por isso, podem levar a alguns efeitos adversos como sedação e hipotensão postural, que estão associados ao risco de quedas e por consequência, à origem de fraturas (Pouwels et al., 2009). Outro fator que pode ser prejudicial é a hiperprolactinémia provocada por estes fármacos, pois há muitos estudos que demonstram que os elevados níveis de prolactina estão relacionados com a diminuição da densidade mineral óssea. Como já foi referido anteriormente, a via dopaminérgica tuberoinfundibular liberta dopamina e inibe a secreção de prolactina, aumentando os seus níveis, sendo mais pronunciado em antipsicóticos como a risperidona. Assim, a hiperprolactinémia pode prejudicar o osso por duas vias: diretamente, estimulando a reabsorção óssea relativamente à formação do osso; ou indiretamente, quando causa hipogonadismo, levando à supressão da hormona

libertadora de gonadotrofinas (GnRH), prejudicando o metabolismo do osso (Mehta, Chen, Johnson, & Aparasu, 2010; Wu et al., 2013).

5.4. Anticonvulsivantes (antiepiléticos)

A epilepsia é uma perturbação crónica caracterizada pela sucessão de crises epiléticas, isto é, descargas neuronais anormais (Bruton et al., 2012; Katzung et al., 2012). Assim, existe dois tipos de crises, as parciais e as generalizadas. Das crises parciais, estas subdividem-se em **simples** (com duração de 20-60 segundos e caracterizam-se essencialmente por preservação da consciência), **complexas** (consciência comprometida e movimentos inadequados durante 30 a 120 segundos), e **secundariamente generalizadas** (semelhante às crise generalizadas tonicoclónicas mas são precedidas por uma crise parcial com uma duração de 1-2 minutos). Por sua vez, as crises generalizadas podem subdividir-se em crises de **ausência (pequeno mal)**, em que há comprometimento da consciência e olhar fixo durante menos de 30 segundos; **mioclónicas**, ou seja, caracterizadas por contrações musculares breves; e **tonicoclónicas (grande mal)** em que há perda de consciência e rigidez dos membros (tónicos), seguidos por convulsões (clónico) com duração de 1-2 minutos (Bruton et al., 2012).

Deste modo, os fármacos utilizados para este problema são os anticonvulsivantes ou antiepiléticos, como por exemplo, a carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, gabapentina, tiagabina, lamotrigina, entre outros (Katzung et al., 2012). Contudo estes fármacos podem atuar por diferentes mecanismos de ação. Primeiramente, um dos mecanismos possíveis é através da modulação dos canais iónicos sensíveis à voltagem de Na^+ e Ca^{2+} . Portanto, quando os canais iónicos estão abertos, há um processo por inativação que vai originar o período refratário, isto é, um intervalo de tempo depois do potencial de ação, impossibilitando a geração de outro potencial, reduzindo de probabilidade de os neurónios dispararem em altas frequências. Assim, os fármacos vão prolongar este processo de inativação, estabilizando as membranas neuronais (Bruton et al., 2012).

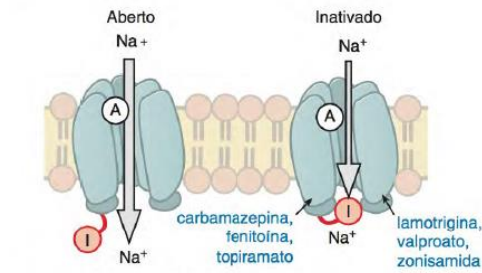


Figura 6 - Esquema da inativação dos canais iônicos de Na⁺. Adaptado (Bruton et al., 2012)

Contudo, o outro mecanismo de ação está relacionado com a inibição neuronal mediada pelo GABA. Então, através do GABA, o recetor GABA_A fica ativado permitindo a abertura do canal deixando entrar Cl⁻. Deste modo, a célula fica hiperpolarizada, diminuindo a atividade neuronal. Portanto alguns antiepiléticos actuam reduzindo o metabolismo do GABA, enquanto que outros atuam no recetor GABA_A. Adicionalmente, outros fármacos, como a tiagabina, atuam inibindo o transportador do GABA (GAT-1) diminuindo a captação deste pelos neurónios (Bruton et al., 2012).

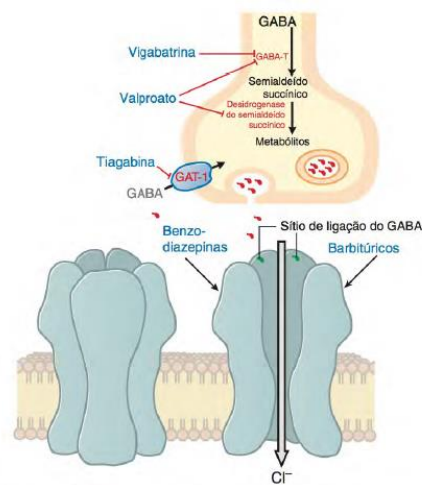


Figura 7 - Esquema do mecanismo da transmissão sináptica do GABA. Adaptado (Bruton et al., 2012)

No entanto, um dos problemas dos anticonvulsivantes é que estes podem alterar a composição bioquímica e mineral do osso, e por isso, podem causar fraturas (Gold et al., 2015). Segundo Shen (2014) o uso prolongado destes fármacos não só pode afetar a densidade mineral óssea, como também o normal funcionamento do sistema

nervoso central podendo originar sonolência, descoordenação ou diminuição de reflexos.

Alguns anticonvulsivantes, tais como a carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína induzem o CYP3A4, e por isso, pode aumentar o metabolismo da forma ativa da vitamina D para a forma inativa (Shen, Chen, Zhang, Guo, & Ding, 2014; Schelleman, et al., 2011). Deste modo, pode levar à desmineralização do osso causando fraturas. Por outro lado, existem outros fármacos, como o valproato de sódio que não induzem o CYP3A4, mas podem aumentar a reabsorção óssea provocando fraturas (Gold et al., 2015; Schelleman, et al., 2011).

Deste modo, será necessário tomar precauções para evitar este problema. Assim, é aconselhável que os consumidores destes fármacos façam testes ao metabolismo ósseo em cada 2 a 5 anos. Adicionalmente, para os doentes que usufruam da terapêutica antiepilética indutora de CYP3A4 recomenda-se a suplementação de vitamina D para compensar o seu défice (Nicholas, Ridsdale, Richardson, Grieve, & Gulliford, 2013).

5.5. Antidepressivos

Segundo a Organização Mundial de Saúde, “depressão é um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou baixa autoestima, distúrbios do sono ou de apetite, sensação de cansaço e falta de concentração”. A depressão pode ser classificada em dois tipos: depressão maior ou unipolar e depressão bipolar (Bruton et al., 2012).

Para o tratamento deste problema, utiliza-se vários tipos de fármacos que têm diferentes mecanismos de ação, como por exemplo, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs), antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da monoaminoxidase (iMAO). Contudo, os grupos de fármacos mais utilizados são os ISRSs e ISRSNs, uma vez que são mais específicos e como tal, são mais eficazes e seguros (Bruton et al., 2012).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) – fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram – inibem principalmente o transportador de serotonina. Este transportador é constituído por uma glucoproteína com doze regiões transmembranares incorporadas no terminal axónico e nas membranas de corpos celulares dos neurónios serotoninérgicos (Katzung et al., 2012). Como o transportador

vai intervir na recaptação da serotonina, então os ISRSs bloqueiam esta recaptação de forma a aumentar a neurotransmissão serotoninérgica. Além disso, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs) – venlafaxina – têm um mecanismo muito semelhante aos ISRSs, porém não só bloqueiam os transportadores de serotonina como também os transportadores de noradrenalina. Por outro lado, os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, bloqueiam vários tipos de recetores: adrenérgicos, histamínicos H1 e muscarínicos. Como estes fármacos bloqueiam tantos tipos de recetores, então podem causar mais efeitos adversos, daí serem menos seguros comparativamente com os grupos de fármacos mencionados anteriormente. Por fim, os inibidores da monoaminoxidase, um grupo não muito utilizado, inibem a MAO-A e MAO-B. Estas encontram-se nas mitocôndrias, e têm como objetivo inativar o 5-HT e a noradrenalina. Portanto, os iMAO diminuem a degradação destas monoaminas. Todavia, existe dois tipos de iMAOs: os mais antigos que se ligam irreversivelmente à MAO (por exemplo, fenelzina) e os mais recentes que se ligam reversivelmente à MAO, como a moclobemida e selegilina (Bruton et al., 2012).

Alguns estudos investigam a correlação entre os antidepressivos e a origem de fraturas, mas por vezes o mecanismo não está bem elucidado. Rabenda (2013) explicou que um dos mecanismos está relacionado com a origem de alguns efeitos adversos como a sedação e a hipotensão ortostática por parte dos antidepressivos tricíclicos, pois estes bloqueiam diversos recetores como os adrenérgicos. Além disso, os transportadores de serotonina podem estar fortemente relacionados com o metabolismo ósseo, e deste modo, todos os fármacos que bloqueiam estes transportadores (como os ISRSs e os ISRSNs), podem prejudicar o tecido ósseo (Rabenda, Nicolet, Beaudart, Bruyère, & Reginster, 2013; Wang et al., 2015). Por outro lado, estes fármacos em elevadas doses ou combinados com outros fármacos que bloqueiem a recaptação de serotonina podem provocar a síndrome serotoninérgica. Esta síndrome é caracterizado por possuir sintomas, tais como, descoordenação, convulsões, tonturas e tremor, que podem causar quedas e consequentemente, originar fraturas (Hartikainen et al., 2007).

Assim, recomenda-se aos doentes que façam tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina e inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina suplementação com cálcio e vitamina D e rastreio da densidade mineral óssea (Wang et al., 2015).

5.6. Antiparkinsonícos

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum afetando cerca de 6 milhões de pessoas no mundo, sendo que a primeira é a doença de Alzheimer. Trata-se de uma doença crónica e progressiva causada pela diminuição de neurónios dopaminérgicos da substância nigra, levando à deficiência de dopamina (Roeder, Costello, Smith, Stewart, & Kerr, 2015).

Esta doença pode ter sintomas **motores** (tremor, bradicinesia, rigidez, fraqueza muscular, instabilidade postural) e **não-motores** (problemas psiquiátricos e cognitivos, e distúrbios no sono) (Roeder et al., 2015).

Como já foi referido, na doença de Parkinson há deficiência de dopamina, porém, a acetilcolina não se encontra alterada. Deste modo, existe um desequilíbrio entre os níveis colinérgicos e dopaminérgicos. Para restabelecer o equilíbrio, pode executar-se dois tipos de tratamentos: aumentar os níveis de dopamina através de dopaminérgicos (levodopa, inibidores da COMT, agonistas da dopamina e inibidores da MAO-B) ou diminuir os níveis de acetilcolina com anti-muscarínicos (Katzung et al., 2012).

A **levodopa** é um precursor metabólico da dopamina e tem uma duração de 6 a 8 horas. Após a administração oral, a levodopa é convertida em dopamina através da dopa-descarboxilase. Contudo, a dopamina pode ser metabolizada através da COMT ou da MAO. Por isso, normalmente é administrada juntamente com um inibidor periférico da dopa-descarboxilase como a carbidopa ou a benserazida, aumentando a fração de levodopa. Adicionalmente, pode administrar-se um **inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT)**, como o entacapone. Este fármaco bloqueia a conversão periférica da levodopa em 3-O -metil-DOPA. Assim, a levodopa tem um tempo de semi-vida maior e consegue chegar em maior quantidade ao sistema nervoso central (Bruton et al., 2012). Por outro lado, a dopamina pode ser metabolizada pela MAO-B. Para evitar esta metabolização utiliza-se **inibidores da MAO-B**, como a selegilina e a rasagilina, que também prolongam o efeito da levodopa (Katzung et al., 2012). Os **agonistas da dopamina**, como por exemplo, o ropinirol e pramipexol, são agonistas diretos nos recetores dopaminérgicos. Estes fármacos têm uma duração de ação de 8 a 24 horas, e por isso, têm uma ação mais prolongada do que a levodopa. Contudo, podem causar alguns efeitos como alucinações, sonolência, confusão e hipotensão ortostática (Bruton et al., 2012).

Porém, existe outra forma para restabelecer o equilíbrio, utilizando-se **anti-muscarínicos** (tri-hexifenidilo, benztropina e biperideno) que diminuem a componente colinérgica e por isso, baixam os níveis de acetilcolina. No entanto, estes fármacos apenas são utilizados numa fase inicial do Parkinson ou como coadjuvantes dos dopamiméticos (Bruton et al., 2012).

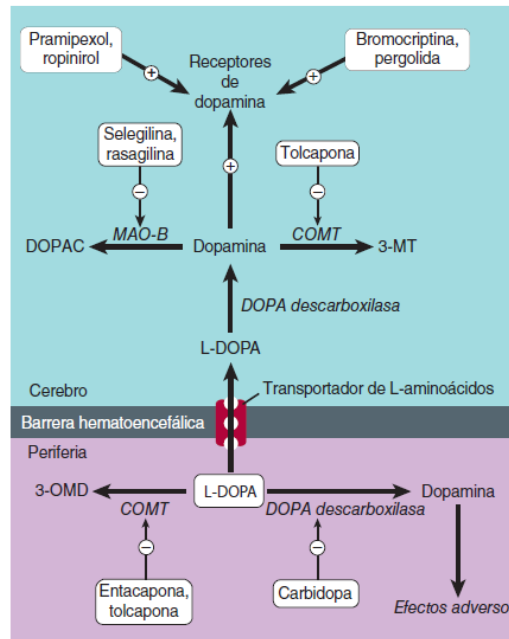


Figura 8 - Esquema terapêutico dos fármacos antiparkinsonícos. Adaptado (Katzung et al., 2012)

A doença de Parkinson, por si só, é um fator de risco para as quedas devido aos seus sintomas, tais como, bradicinesia, instabilidade postural e desequilíbrio (Vestergaard, Rejnmark, & Mosekilde, 2007). Além disso, os doentes, devido às dificuldades, não se movem regularmente, contribuindo para a perda de massa óssea, e consequentemente, para o aparecimento de osteoporose (Rison & Richardson, 2011). Contudo, os fármacos antiparkinsonícos também estão relacionados com as quedas, e por sua vez, com as fraturas. Por exemplo, a levodopa em monoterapia ou associada à carbidopa e/ou ao inibidor da COMT tem sido demonstrada estar relacionada com o aumento de risco de quedas. Esta associação pode dever-se ao facto de o fármaco não normalizar completamente o movimento, uma vez que, não melhora a instabilidade postural (Rison & Richardson, 2011; Peter Vestergaard et al., 2007). Adicionalmente, os antimuscarínicos também podem causar quedas devido aos seus efeitos adversos, tais como, visão turva, danos cognitivos e confusão. Porém, os agonistas da dopamina

podem provocar alucinações, discinesia e hipotensão ortostática, e por isso, podem levar à ocorrência de quedas (Tanaka, Suemaru, Ikehawa, Tabuchi, & Araki, 2008).

5.7. Opióides

Segundo a Associação Internacional do Estudo da Dor, a dor define-se como sendo “uma sensação e uma experiência emocional desagradáveis associadas a uma lesão”. A dor é classificada em aguda ou crônica. O tratamento da dor pode ser feito de diversas formas dependendo da sua intensidade. Portanto quando se trata de uma dor moderada a forte, como por exemplo a dor neoplásica, utiliza-se um grupo de fármacos classificados como opióides.

Os opióides derivam do ópio, isto é, de uma resina que é retirada de uma papoila, *Papaver somniferum* (Bruton et al., 2012). Estes contêm alcalóides que exercem ações sobre o sistema nervoso central. Porém, existem péptidos com propriedades semelhantes aos opióides – péptidos opióides endógenos – que subdividem-se em três grupos: endorfinas, encefalinas e dinorfina (Katzung et al., 2012). Estes péptidos endógenos são os ligandos naturais dos receptores opióides (Bruton et al., 2012).

Assim, existem vários tipos de receptores opióides como os miu (μ), delta (δ) e kappa (κ) e os fármacos têm diferentes afinidades para cada tipo de recetor (Bruton et al., 2012). Contudo, os opióides podem classificar-se em agonistas puros, agonistas-antagonistas e antagonistas. Deste modo, os agonistas puros ligam-se aos respetivos receptores que se encontram acoplados à proteína G_i no cérebro ou na espinal medula. Esta ligação provoca a ativação das proteínas, bloqueando os canais iónicos de Ca^{2+} nas terminações pré-sinápticas, e assim, inibe a libertação de neurotransmissores excitatórios. Por outro lado, nas terminações pós-sinápticas, a ligação opióide-recetor leva à abertura dos canais de K^+ , provocando a hiperpolarização da célula, e portanto, diminui a libertação de neurotransmissores (Katzung et al., 2012).

Por outro lado, tal como já foi referido, existe outra classe de fármacos – agonistas/antagonistas mistos – que não só atuam como agonistas de um determinado recetor como também podem atuar como antagonistas de outro tipo de receptor. Por exemplo, a nalbufina é agonista dos receptores κ e antagonista dos receptores μ . Contudo, caso haja uma sobredosagem de opióides, utilizam-se os antagonistas, como a

naloxona, que também possuem uma elevada afinidade para com os recetores opióides (Katzung et al., 2012).

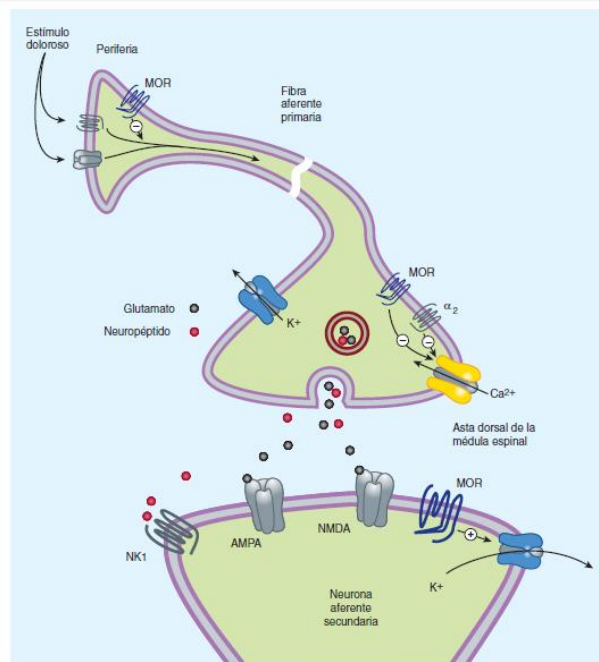


Figura 9 - Mecanismo de ação dos opióides. Adaptado (Katzung et al., 2012)

No entanto, vários estudos demonstram que os opióides podem causar quedas e, por consequência, podem provocar fraturas (Saunders et al., 2010). Também demonstraram que à medida que se prolonga o tratamento ou que se aumenta a dose, também aumenta o risco de provocar quedas (Miller, Stürmer, Azrael, Levin, & Solomon, 2011; Nurminen, Puustinen, Piirtola, Vahlberg, Lyles & Kivela, 2013). Por isso, opióides de tempo semi-vida longo são mais propensos de causar quedas, devido à acumulação (Miller et al., 2011). Como estes fármacos actuam no SNC, então possuem efeitos adversos como a sedação, descoordenação, tonturas e desequilíbrio que podem ser fatores de risco para quedas (Buckeridge, Huang, Hanley, Kelome, Reidel, Verma, Winslade & Tamblyn, 2010; Vestergaard, Hermann, Jensen, Eiken, & Mosekilde, 2012). Adicionalmente, também se põe a hipótese de que os opióides possam diminuir a densidade mineral óssea, uma vez que, suprimem a produção da hormona sexual esteróide (Saunders et al., 2010; P. Vestergaard et al., 2012). Como as hormonas (especialmente a paratiróideia, a de crescimento, e sexuais) podem influenciar a diferenciação das células ósseas, então quando há uma desregulação nestas, pode prejudicar o tecido ósseo. Deste modo, a progesterona que estimula a proliferação e

diferenciação dos osteoblastos, quando é suprimida pode prejudicar a formação do osso, levando à perda óssea. Além disso, os androgénios e os estrogénios têm diversas funções como aumentar a atividade dos osteoblastos e diminuir a formação de osteoclastos. Portanto, ao diminuir a secreção destas hormonas, os osteoclastos ficam em maior quantidade relativamente aos osteoblastos, reduzindo a formação óssea (Wolff et al., 2012).

Sauders (2010) refere que os pacientes que consumam opióides com doses iguais ou superiores a 50 mg por dia têm um risco duas vezes maior do que aqueles que não façam este tratamento ou que façam descontinuamente.

Por outro lado, há outra hipótese para a ocorrência de quedas relacionadas com os opióides. As mudanças fisiológicas que ocorrem com o avançar da idade (como a insuficiência renal e a baixa massa muscular) podem levar a que os idosos sejam mais suscetíveis aos efeitos adversos destes fármacos, e assim, mais propensos para as fraturas (Miller et al., 2011).

5.8. Laxantes

A obstipação é um problema gastrointestinal que segundo a Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia, caracteriza-se por “emitir fezes duras e fragmentadas, sensação persistente de mal-estar e desconforto abdominal”. A frequência de evacuação depende do metabolismo de cada pessoa, porém considera-se que encontra-se obstipada quando emite fezes duas ou menos vezes por semana.

Os fluidos são fundamentais para a constituição e consistência das fezes, sendo que 70-80% da massa fecal é composta por água. Deste modo, quando há uma redução da quantidade de fluidos e da motilidade, as fezes ficam mais duras originando obstipação (Bruton et al., 2012).

Por vezes, o tratamento deste problema gastrointestinal baseia-se apenas em medidas não farmacológicas, como fazer uma dieta rica em fibras (20-35 g/ dia), ingerir uma maior quantidade de líquidos e aprender a ter hábitos intestinais. Todavia, quando estas medidas não são suficientes, tem de se partir para os laxantes (Bruton et al., 2012).

Portanto, existem diferentes grupos de laxantes e com diferentes mecanismos de ação: os **expansores do volume fecal** (psílio, farelos, metilcelulose) são fármacos que aumentam o bolo fecal, mantendo as fezes hidratadas e formando um gele emoliente que estimula o peristaltismo; os **laxantes emolientes** (docusatos e glicerina)

que têm o intuito de amolecer as fezes, através da introdução de água e lípidos na massa fecal; os **laxantes osmóticos** (hidróxido de magnésio, sorbitol, lactulose, macrogol) permitem uma maior entrada de fluidos para o interior do cólon, tornando o bolo fecal menos duro; e por fim, os **laxantes estimulantes ou de contacto** que se subdividem em derivados de difenilmetano (bisacodilo) e em derivados de antraquinonas (sene e cáscara-sagrada), que não só permitem um maior transporte de fluidos e eletrólitos como também alteram a motilidade, aumentando o peristaltismo (Katzung et al., 2012).

Contudo, a utilização de laxantes tem provocado quedas que podem originar fraturas, nomeadamente, fraturas na anca. Haring (2013) demonstrou que existe dois mecanismos diferentes para a origem de quedas. Portanto, pode ser de forma extrínseca, uma vez que, os laxantes aumentam a urgência de defecar, e como tal, os doentes podem cair enquanto se dirigem à casa de banho; ou intrínseca, visto que, a utilização destes fármacos pode conduzir a desequilíbrios eletrolíticos. Os principais eletrólitos que se perdem são o potássio, o sódio e o cloro (Haring et al., 2013). A redução destes eletrólitos pode ter consequências graves como fraqueza muscular, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática e confusão. Deste modo, estes efeitos estão fortemente relacionados com a origem de quedas (Bloch et al., 2010).

Para se precaver de quedas, basta retirar o medicamento quando estes são utilizados de forma errada, isto é, com doses incorretas e utilização desnecessária. Porém, quando a indicação é relevante e a dose estiver correta, para evitar as quedas, apenas se pode modificar os fatores ambientais, ou seja, remover obstáculos, obter uma boa iluminação e ter atenção ao piso escorregadio, ou então fazer exercícios físicos de forma a manter uma boa função motora (Bloch et al., 2010).

5.9. Antihipertensores

A hipertensão é uma doença cardiovascular que afeta cerca de 2 milhões de portugueses. Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia, apenas 25% dos portugueses que têm esta patologia é que estão medicados. Considera-se que a pressão arterial é diretamente proporcional ao débito cardíaco e à resistência vascular periférica. Quando a pressão arterial sistólica é 120 mmHg e a diastólica é 80 mmHg, então encontra-se normalizada. Por outro lado, uma pessoa é hipertensa quando a pressão arterial sistólica é superior a 140 mmHg e a diastólica superior a 90 mmHg.

Dependendo do perfil do doente é escolhida a terapêutica mais indicada. Deste modo, existe vários grupos de fármacos que podem ser utilizados: diuréticos tiazídicos, β bloqueadores, agonistas α_2 , bloqueadores α_1 , vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores do enzima conversora de angiotensina (iECA) e antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARA).

5.9.1. Diuréticos Tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, inibem o transportador de Na^+ e Cl^- no túbulo contornado distal, e assim, a reabsorção destes iões fica inibida. Devido ao bloqueio da entrada de Na^+ , aumenta a troca de $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$, aumentando a reabsorção de Ca^{2+} . Deste modo, a pressão arterial fica diminuída (Katzung et al., 2012).

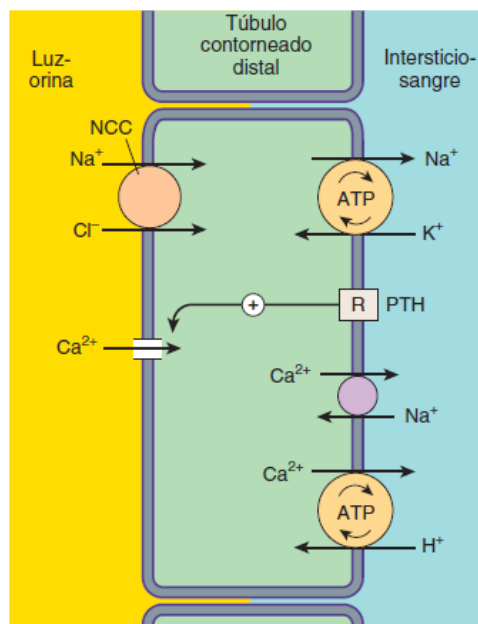


Figura 10 - Transporte de iões no túbulo contornado distal. Adaptado (Katzung et al., 2012)

Os diuréticos tiazídicos têm sido associados ao risco de quedas porque aumentam a urgência em urinar e a sua frequência, e por isso, pode resultar em quedas quando os doentes dirigem-se para a casa de banho. (Berry, Zhu, Choi, Kiel, & Zhang, 2013).

Contudo, o transportador de Na^+ e Cl^- , o NCC, também pode ser expresso em osteoblastos, ou seja, quando se encontra bloqueado pelo diurético tiazídico, leva ao

aumento da absorção de Ca^{2+} no osso. Este facto demonstra que estes fármacos aumentam a densidade mineral óssea, e por isso, reduz o risco de fratura (Ghosh & Majumdar, 2014).

Por outro lado, os diuréticos de ansa, que não são utilizados na hipertensão, podem originar fraturas. Estes diuréticos inibem o transportador NKCC2, reduzindo a reabsorção de Na^+ , K^+ e 2Cl^- . Ao diminuir o K^+ , inibe o potencial positivo e, assim, aumenta a excreção de Mg^{2+} e Ca^{2+} (Katzung et al., 2012). A hipocalcémia assim como, a elevação dos níveis da hormona paratiróideia, provocam uma remodelação óssea, aumentando o risco de fraturas (Ghosh & Majumdar, 2014).

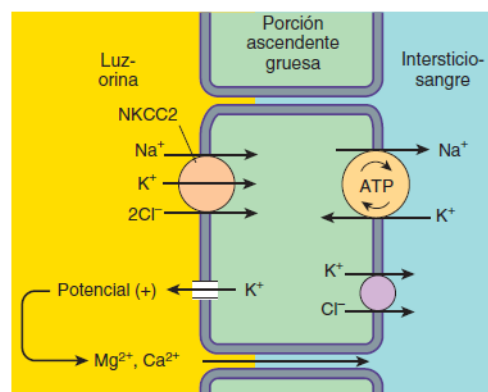


Figura 11 - Transporte de íões na ansa de Henle. Adaptado (Katzung et al., 2012)

5.9.2. Fármacos que alteram o Sistema Nervoso Simpático

Este grupo de fármacos é constituído pelos β bloqueadores, agonistas α_2 , bloqueadores α_1 . Os β bloqueadores podem ser seletivos para β_1 como o atenolol e bisoprolol, ou não seletivos, como o propanolol. Além disso, o pindolol e o acebutolol são fármacos com atividade simpaticomimética intrínseca, ou seja, são agonistas parciais. Este conjunto de fármacos inibe a produção de renina pelas catecolaminas. Portanto, a pressão arterial diminui pela diminuição da resistência vascular periférica (Katzung et al., 2012). Os agonistas α_2 , tais como, a metildopa e a clonidina, diminuem o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Adicionalmente, os bloqueadores α_1 , prazosina e doxazosina, dilatam os vasos e por isso, baixam a pressão arterial (Katzung et al., 2012).

Uma das hipóteses para a ocorrência de quedas, deve-se à utilização de bloqueadores α_1 causando hipotensão ortostática, isto é, redução da pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mmHg ou da pressão arterial diastólica de pelo menos 10

mmHg que acontece quando a pessoa se levanta após posição supina (Butt et al., 2013; Choi et al., 2015; Hartikainen et al., 2007).

Também os efeitos cardíacos dos β bloqueadores, como por exemplo, a bradicardia e vasoconstrição periférica que levam a mudanças do estado mental, podem propiciar para a origem de quedas (Butt et al., 2013). Contudo, Shlienger (2004) demonstra que existe recetores adrenérgicos tanto em osteoblastos como em osteoclastos, logo indica que o sistema nervoso pode regular o metabolismo ósseo. Deste modo, ao estimular o recetor β adrenérgico pode exercer ações catabólicas nas células ósseas (Schlienger, Kraenzlin, Jick, & Meier, 2004). Assim quando é inibido o sistema nervoso simpático através dos β bloqueadores, a ação catabólica fica inativa e por isso, há um decréscimo no número de osteoclastos e na sua atividade (Ghosh & Majumdar, 2014; Wiens, Etminan, Gill, & Takkouche, 2006). Logo conclui-se que há uma grande controvérsia acerca dos efeitos dos β bloqueadores sobre o osso.

5.9.3. Vasodilatadores diretos

Este grupo de fármacos permite um relaxamento do músculo liso dos vasos, diminuindo a resistência vascular periférica e consequentemente, diminui a pressão arterial. Assim, os vasodilatadores diretos que existem são: nitratos, hidralazina e minoxidil. Os **nitratos** (nitroglicerina e mononitrato e dinitrato de isossorbida) libertam óxido nítrico, que ativa guanidil ciclase, aumentando cGMP, e deste modo, propiciando o relaxamento do músculo liso. A **hidralazina** também permite a libertação de óxido nítrico. Contudo, o mecanismo do **minoxidil** é diferente. Este fármaco ativa os canais de K^+ nas membranas do músculo liso, provocando a hiperpolarização das células, e por conseguinte, estabiliza a membrana (Katzung et al., 2012).

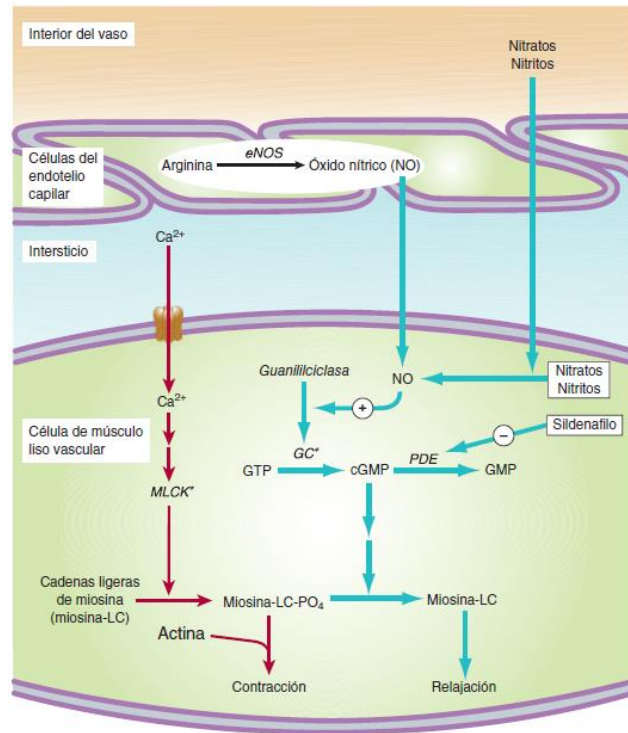


Figura 12 - Mecanismo de ação dos nitratos. Adaptado (Katzung et al., 2012)

No entanto, não existem muitos estudos que relacionem a utilização destes fármacos com o risco de quedas ou de fraturas. Contudo, verificou-se uma grande controvérsia entre a utilização de nitratos e os efeitos no metabolismo do osso.

Pouwels (2010) sugere que a utilização frequente de nitratos pode levar à hipotensão ortostática, propiciando a possíveis quedas e consequentemente, à origem de fraturas.

Por outro lado, há alguns estudos que demonstram que a utilização de nitratos pode beneficiar o metabolismo do osso. Assim, Rejnmark (2006) constata que os nitratos podem promover o crescimento de osteoblastos, estimulando a formação óssea e também podem inibir a reabsorção do osso. Além disso, estes fármacos inibem a secreção de esclerostina. A esclerostina é uma proteína produzida pelos osteócitos e antagoniza a diferenciação de osteoblastos. Deste modo, os pacientes que consomem nitratos, nomeadamente a nitroglicerina, têm os níveis de esclerostina diminuídos e por isso, aumenta a massa óssea (Jamal, Reid, & Hamilton, 2013).

5.9.4. Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio consistem em três grupos de fármacos diferentes: fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem) e dihidropiridinas (nifedipina, amlodipina, felodipina). Estes fármacos inibem os canais de cálcio do tipo L, que encontram-se predominantemente no músculo cardíaco e no músculo liso. Embora sejam grupos com o mesmo mecanismo, as fenilalquilaminas têm mais efeitos cardíacos, enquanto as dihidropiridinas têm efeitos hemodinâmicos (Katzung et al., 2012).

Como as dihidropiridinas têm mais efeitos hemodinâmicos, então são mais propensas em causar hipotensão ortostática devido à vasodilatação periférica. Esta hipotensão ortostática pode provocar quedas e, conseqüentemente, pode causar fraturas (Butt et al., 2013; Rezende et al., 2012).

5.9.5. Inibidores da angiotensina

A angiotensina II possui atividade vasoconstritora e de retenção de sódio. Portanto para reverter estas ações existem dois tipos de fármacos: os inibidores do enzima conversor de angiotensina (iECA) e os antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARA). Assim, os **iECAs** – captopril, enalapril - ao bloquearem o enzima conversor de angiotensina, diminuem a síntese de angiotensina II, promovendo uma libertação de substâncias vasodilatadoras como as bradicininas e as prostaglandinas. Além disso, também aumenta a excreção renal de Na^+ , o que leva à diminuição da pressão arterial. Por outro lado, os **ARAs** - losartan, valsartan – bloqueiam os recetores de angiotensina II do tipo 1 (AT1), diminuindo a vasoconstrição e aumentando a excreção de Na^+ (Katzung et al., 2012).

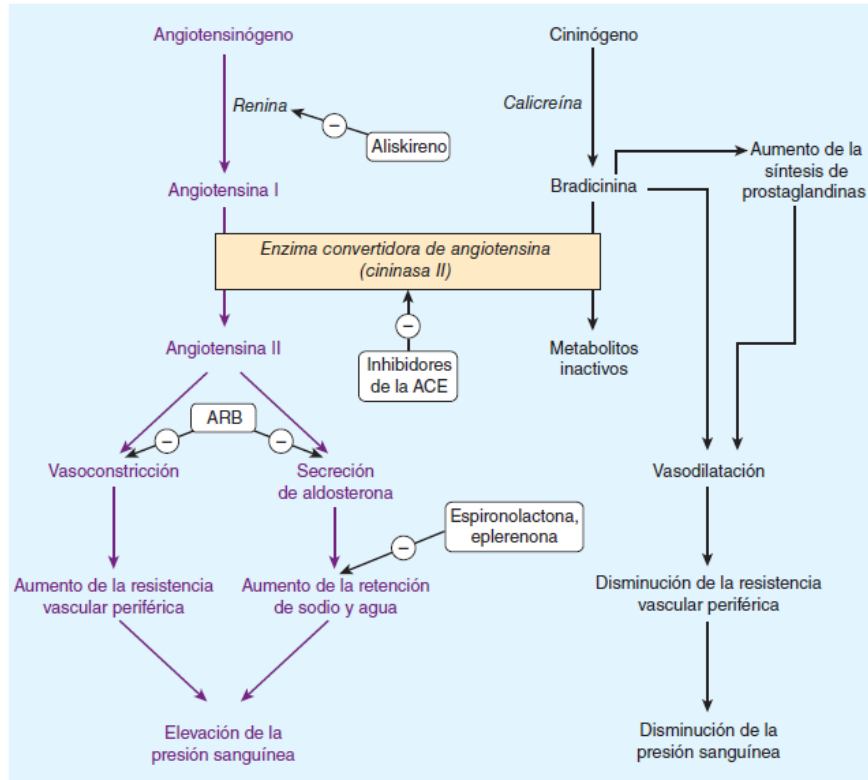


Figura 13 - Mecanismo de ação dos iECAs e dos ARAs. Adaptado (Katzung et al., 2012)

No entanto, não existem muitos estudos que correlacionem a utilização de iECAs ou ARAs com o risco de ocorrência de quedas. Choi (2015) demonstra que os iECAs têm um maior risco de causar quedas do que os ARAs. Este fenómeno deve-se ao facto de os ARAs apenas inibirem a atividade do recetor AT1, enquanto que os iECAs não só inibem os recetores AT1 e AT2, como também aumentam os níveis de bradicinina, causando uma maior vasodilatação, e consequentemente, há maior probabilidade de ocorrer hipotensão ortostática (Choi et al., 2015).

Por outro lado, há estudos que indicam que estes fármacos podem atuar como protetores do osso. Ghosh (2014) indica que a angiotensina II induz a expressão do recetor do ativador NF-kappa B em osteoblastos, provocando a ativação dos osteoclastos. Assim, quando estes recetores são inibidos, reverte este mecanismo, e por isso, pode melhorar a densidade mineral óssea e diminuir o risco de fratura (Ghosh & Majumdar, 2014; Zhang, Qin, Leung, & Kwok, 2012).

5.10. Corticosteróides

Atualmente, os corticosteroides são amplamente utilizados em diversos problemas inflamatórios, imunitários ou hematológicos. Portanto, a artrite reumatóide, a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência da suprarrenal e a doença de Addison são alguns exemplos de problemas para os quais são utilizados corticosteroides no tratamento (Katzung et al., 2012; Vestergaard et al., 2003).

Os corticosteroides são um grupo de hormonas esteroides que são produzidas nas glândulas supra-renais e podem classificar-se consoante nos seus efeitos: **glicocorticoides** que mimetizam o cortisol endógeno e têm efeitos na função imunológica; **mineralocorticoides** cuja principal actividade é bloquear o sódio; e os esteroides com ação **androgénica** e **estrogénica**. A hidrocortisona e a prednisolona são exemplos de glicocorticoides de ação curta, enquanto a betametasona e a dexametasona têm uma ação prolongada. Por sua vez, o principal mineralocorticoide é a fludrocortisona (Katzung et al., 2012).

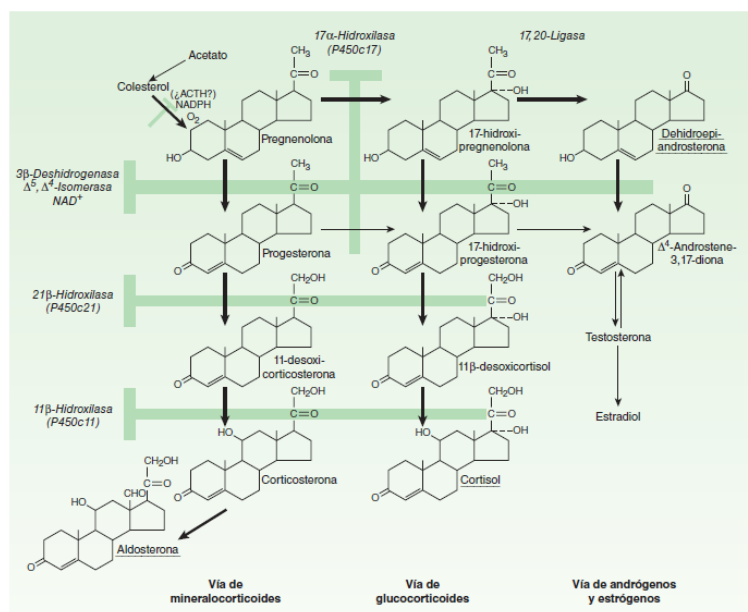


Figura 14 - Esquema das principais vias da biossíntese das hormonas esteróides. Adaptado (Katzung et al., 2012)

Assim, o glicocorticoide (por exemplo, o cortisol) entra na célula e liga-se ao respetivo recetor que por sua vez encontra-se ligado a proteínas de choque térmico (hsp90). Esta interação induz mudanças conformacionais, dissociando as hsp90. O complexo fica ativado e por isso, é transportado até ao núcleo, onde interage com o

DNA e proteínas nucleares. Este complexo recetor-hormona liga-se não só a elementos de resposta de glicocorticoides (GRE) como também a outros fatores de transcrição como API e NF- κ B. Após a interação com GRE, segue-se a transcrição através da RNA polimerase. Assim, foram identificados os genes dos recetores de corticosteroides, isto é, GR (codifica o recetor de glicocorticoides) e MR (codifica o recetor de mineralocorticoides). hGR α e hGR β são duas isoformas homólogas concebidas pelo pré-mRNA do recetor dos glicocorticoides. Contudo, quando o hGR α está ligado à hormona regula a expressão dos genes sensíveis aos glicocorticoides. Por outro lado, hGR β inibe os efeitos do hGR α , sendo por isso, um inibidor endógeno. No mRNA gera uma resposta hormonal final (Katzung et al., 2012).

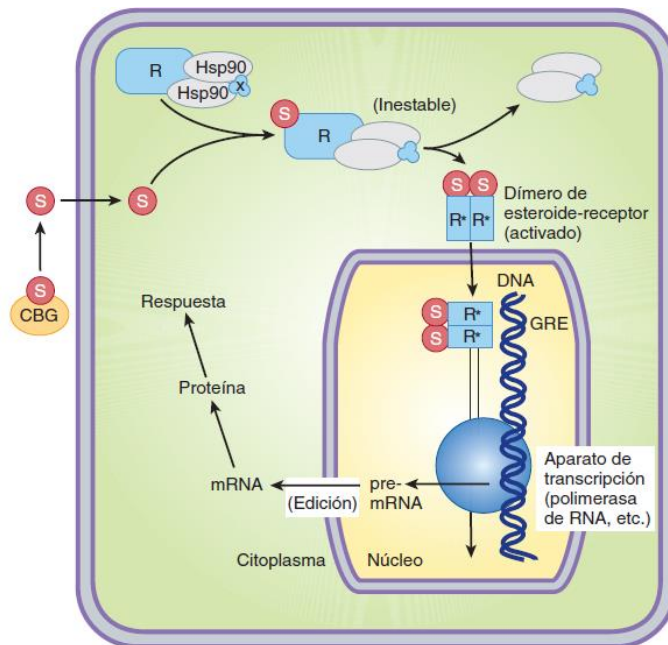


Figura 14 - Mecanismo de ação dos corticosteróides.
Adaptado (Katzung et al., 2012)

Todavia, a utilização de corticosteroides pode prejudicar o metabolismo do osso, e consequentemente, pode levar a um maior risco de fraturas. Portanto, estes fármacos podem danificar o osso através de alguns mecanismos como por exemplo, inibição da síntese de esteroides sexuais; aumento da excreção renal e inibição da absorção intestinal de cálcio; diminuição da remodelação óssea devido à inibição da reposição de osteoblastos; ou por afetar a hormona paratiróide (PTH) e a vitamina D (Romas, 2008; Vestergaard et al., 2003; Vestergaard, Rejnmark, & Mosekilde, 2005). Deste modo, devido a estes mecanismos, a massa óssea fica diminuída, a arquitetura

esquelética fica enfraquecida, e o risco de causar fraturas fica aumentado (Vestergaard et al., 2003) . Van Staa (2000) também sugere que os corticosteroides podem induzir a apoptose de osteoblastos e osteócitos, diminuindo a qualidade do osso, tornando-o mais suscetível a fraturas.

Os corticosteroides inalatórios também estão associados à densidade mineral óssea diminuída devido à deposição na orofaringe que poderá ser engolida e consequentemente, absorvida a partir do trato gastrointestinal. Deste modo, ficará disponível na circulação sistêmica, provocando alguns efeitos adversos (Schlienger, Jick, & Meier, 2004).

Assim, devido aos seus possíveis efeitos no osso, Majumbar (2013) demonstra que a utilização de corticosteroides pode provocar osteoporose.

Vestergaard (2005) sugere que o risco de fratura aumenta quando se utiliza prednisolona em doses acima dos 2,5mg/dia. Estes efeitos no osso que poderão originar fraturas podem ocorrer rapidamente, aproximadamente dentro de três meses após o início do tratamento com corticosteroides (Majumdar, Morin, Lix, & Leslie, 2013).

6. Prevenção de quedas e fraturas

Com o intuito de prevenir as quedas, existem algumas medidas que podem ser adotadas pelos pacientes que se encontram em risco. Como esta monografia incide sobre as quedas e fraturas causadas pelos fármacos, então a principal medida é rever a medicação dos doentes e acertar as doses de modo a diminuir os riscos de efeitos adversos (Organização Mundial de Saúde, 2007).

Contudo, nem sempre é possível alterar a medicação ou as doses, e por isso, é necessário implementar outras medidas. Por exemplo, para auxiliar a marcha e o equilíbrio, os doentes podem utilizar bengalas ou outros dispositivos (Rubenstein, 2006).

Ao longo desta monografia foram referidos alguns possíveis efeitos dos fármacos que podem causar quedas, e por sua vez, podem originar fraturas. Deste modo, um dos efeitos mencionados foi a hipotensão ortostática. Para este problema existem algumas técnicas para evitar as quedas, tais como, dormir com a cabeça elevada, levantar lentamente da cama ou manter-se sentado durante uns minutos antes de se colocar em pé, calçar meias elásticas, evitar as refeições pesadas e a atividade física vigorosa (Rubenstein, 2006).

No entanto, há outras formas de prevenir as quedas, especialmente implementando algumas alterações nas diferentes divisões das casas dos pacientes. A Associação Americana de Cirurgiões Ortopédicos publicou um documento com alguns conselhos para os doentes se precaverem das quedas. Por exemplo, na casa de banho, é preciso ter em atenção em utilizar tapetes com antiderrapantes e tapetes de borracha na banheira, assim como, implementar barras de apoio nas paredes e uma cadeira de plástico na banheira. Na cozinha é essencial ter os alimentos e os utensílios de fácil acesso, não utilizando bancos e cadeiras para alcançar as prateleiras mais altas, e limpar os líquidos (água, óleo, molhos) derramados no chão para evitar que as pessoas escorreguem. Na sala e no quarto é importante ter uma boa iluminação, desimpedir o chão de caixas ou fios elétricos e utilizar tapetes com antiderrapante. Todavia, muitas habitações possuem escadas, o que torna também desfavorável. Assim, é necessário que estas tenham corrimãos em ambos os lados, iluminadas, desimpedidas de objetos e com degraus antiderrapantes. Ainda neste documento, alerta para a utilização de sapatos com

tamanho adequado ao paciente, de preferência com solas antiderrapantes. Adicionalmente, também refere para evitar a utilização de sapatos de salto alto.

Além disso, a Organização Mundial de Saúde refere a importância de os pacientes com elevado risco de originar fraturas consumirem suplementação de cálcio e de vitamina D, de forma a fortalecer a massa óssea.

7. Conclusão

Após uma extensa pesquisa, conclui-se que as quedas são um dos mais importantes problemas de saúde pública, principalmente em idosos, devido à sua fragilidade óssea.

Existem três tipos de fatores de riscos: ambientais, intrínsecos e extrínsecos. Esta revisão da literatura incidiu sobre os fatores extrínsecos, isto é, a medicação que está associada ao elevado risco de produzir quedas/fraturas.

Deste modo, verificou-se que as benzodiazepinas, um dos grupos de fármacos mais utilizados pelos idosos, estão fortemente relacionados com o risco de quedas, derivado aos efeitos que se podem sentir tais como, a sedação, o desequilíbrio e o déficit de atenção. Adicionalmente, os antipsicóticos, os anticonvulsivantes e os opióides também podem originar estes efeitos, uma vez que, são fármacos que atuam ao nível do sistema nervoso central. Além disso, os antidepressivos, principalmente os ISRS e os ISRSN podem causar a síndrome serotoninérgica prejudicando a marcha. As pessoas que utilizam laxantes podem sofrer quedas, devido à urgência em defecar, aumentando a velocidade em se dirigir à casa de banho e aos desequilíbrios eletrolíticos. Os antihipertensores como os bloqueadores α_1 , os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio, nomeadamente as dihidropiridinas, podem causar hipotensão ortostática, ou seja, um efeito adverso que usualmente origina quedas. Por último, também se verificou que os corticosteroides prejudicam o metabolismo do osso, e por isso, os utilizadores destes fármacos são mais propícios a possuírem fraturas.

Por outro lado, ainda existem alguma controvérsia em determinados fármacos, como os hipnóticos e os inibidores da enzima conversor de angiotensina (iECA) e os antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARA).

Deste modo, concluímos que é necessário ter atenção aos fármacos que são prescritos e às respetivas doses. Contudo, caso os fármacos estejam adequados à patologia, é vantajoso adotar outras medidas farmacológicas (suplementação de cálcio e vitamina D) e não-farmacológicas para prevenir as quedas e as fraturas.

8. Bibliografia

Carrilho, M. J. & Craveiro, M. L. (2013). A Situação Demográfica Recente em Portugal. *Revista de Estudos Demográficos*, 54 (4)

Alves, S. F., Pina, M. D. F., & Barbosa, M. (2007). Epidemiologia das fracturas do fémur em Portugal: Fracturas do colo do fémur versus fracturas de outras localizações não especificadas do fémur. *Arquivos de Medicina*, 21, 77–81.

American Academy of Orthopaedic Surgeons (2012). Fractures (Broken Bones) [em linha]. *American Academy of Orthopaedic Surgeons Web Site*. Acedido no dia 2 de Agosto de 2015, através de <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00139>.

American Academy of Orthopaedic Surgeons (2012). Falls Awareness & Prevention Guide [em linha]. *American Academy of Orthopaedic Surgeons Web Site*. Acedido no dia 25 de Setembro de 2015, através de <http://orthoinfo.aaos.org/falls/media/AAOSFallPrevention.pdf>.

Bakken, M. S., Engeland, A., Engesæter, L. B., Ranhoff, A. H., Hunskaar, S., & Ruths, S. (2014). Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: A nationwide prospective cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70, 873–880. doi:10.1007/s00228-014-1684-z

Bartlett, G., Abrahamowicz, M., Grad, R., Sylvestre, M.-P., & Tamblyn, R. (2009). Association between risk factors for injurious falls and new benzodiazepine prescribing in elderly persons. *BMC Family Practice*, 10(1). doi:10.1186/1471-2296-10-1

Berdot, S., Bertrand, M., Dartigues, J.-F., Fourrier, A., Tavernier, B., Ritchie, K., & Alépérovitch, A. (2009). Inappropriate medication use and risk of falls-a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics*, 9(30). doi:10.1186/1471-2318-9-30

Berry, S. D., Zhu, Y., Choi, H., Kiel, D. P., & Zhang, Y. (2013). Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture. *Osteoporosis International*, 24(2), 689–95. doi:10.1007/s00198-012-2053-3

Bloch, F., Thibaud, M., Dugué, B., Brèque, C., Rigaud, A.-S., & Kemoun, G. (2010). Laxatives as a Risk Factor for Iatrogenic Falls in Elderly Subjects. *Drugs & Aging*, 27(11), 895–901. doi:10.2165/11584280-000000000-00000

Branco, J. C., Felicíssimo, P., & Monteiro, J. (2009). A Epidemiologia e o Impacto Sócio-Económico das Fraturas da Extremidade Proximal do Fémur: Uma reflexão sobre o padrão actual de tratamento da osteoporose grave. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 34(3), 475–485

Bruton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman* (12^a ed.). Porto Alegre: AMGH EDITORA LTDA.

Buckeridge, D., Huang, A., Hanley, J., Kelome, A., Reidel, K., Verma, A., Winslade, N. & Tamblyn, R. (2010). Risk of injury associated with opioid use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58, 1664–1670. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03015.x

Butt, D. A., Mamdani, M., Austin, P. C., Tu, K., Gomes, T., & Glazier, R. H. (2013). The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporosis International*, 24, 2649–2657. doi:10.1007/s00198-013-2369-7

Choi, H. J., Park, C., Lee, Y.-K., Ha, Y.-C., Jang, S., & Shin, C. S. (2015). Risk of fractures in subjects with antihypertensive medications: A nationwide claim study. *International Journal of Cardiology*, 184, 62–67. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.072

Costa, J. P., Oliveira, G. A. L., Almeida, A. A. C., Islam, M. T., Sousa, D. P., & Freitas, R. M. (2014). Anxiolytic-like effects of phytol: Possible involvement of GABAergic transmission. *Brain Research*, 1547, 34–42. doi:10.1016/j.brainres.2013.12.003

Direcção-Geral de Saúde - Circular Informativa nº. 13/DSCS/DPCD/DSQC de 01/04/2008. Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas.

Direcção-Geral de Saúde - Portugal Saúde Mental em Números: Programa Nacional para a Saúde Mental. Setembro de 2013.

Finkle, W. D., Der, J. S., Greenland, S., Adams, J. L., Ridgeway, G., Blaschke, T., Wang, Z., Dell, R. M., & VanRiper, K. B. (2011). Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(10), 1883–90. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03591.x

Fundação Portuguesa de Cardiologia. Hipertensão Arterial [em linha]. Fundação Portuguesa de Cardiologia Web Site. Acedido no dia 20 de Agosto de 2015, através de <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>.

Ghosh, M., & Majumdar, S. R. (2014). Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: A review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine*, 46, 397–405. doi:10.1007/s12020-014-0167-4

Gold, P. W., Pavlatou, M. G., Michelson, D., Mouro, C. M., Kling, M. A, Wong, M.-L., Licinio, J., & Goldstein, S. A. (2015). Chronic administration of anticonvulsants but not antidepressants impairs bone strength: clinical implications. *Translational Psychiatry*, 5(6). doi:10.1038/tp.2015.38

Grewal, R. & Doghramji, K. (2010). Epidemiology of Insomnia. In *Clinical Handbook of Insomnia*, 2^aed, 13-22. New York: Humana Press

Hanger, H. C., Wills, K. L., & Wilkinson, T. (2014). Classification of falls in stroke rehabilitation-not all falls are the same. *Clinical Rehabilitation*, 28(2), 183–195. doi:10.1177/0269215513496801

Haring, B., Pettinger, M., Bea, J. W., Wactawski-wende, J., Carnahan, R. M., Ockene, J. K., Ballmoos, M. W., Wallace, R. B., & Wassertheil-Smoller, S. (2013). Laxative use and incident falls , fractures and change in bone mineral density in postmenopausal women : results from the Women ' s Health Initiative. *BMC Geriatrics*, 13(38), 15–19. doi:10.1186/1471-2318-13-38

Hartikainen, S., Lönnroos, E., & Louhivuori, K. (2007). Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *Journals of Gerontology: Medical Sciences*, 62(10), 1172–1181.

Huang, A. R., Mallet, L., Rochefort, C. M., Egualé, T., Buckeridge, D. L., & Tamblyn, R. (2012). Medication-Related Falls in the Elderly: Causative factors and preventive strategies. *Drugs and Aging*, 29(5), 359–376. doi:10.2165/11599460-000000000-00000

International Association for the Study of Pain (2012). IASP Taxonomy [em linha]. *International Association for the Study of Pain Web Site*. Acedido no dia 15 de Agosto de 2015, através de <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>.

International Osteoporosis Foundation (2012). New study quantifies the enormous cost of fragility fractures in Europe [em linha]. International Osteoporosis Foundation Web Site. Acedido no dia 22 de Setembro de 2015, através de <http://www.osteofound.org/new-study-quantifies-enormous-cost-fragility-fractures-europe>.

Jamal, S. A., Reid, L. S., & Hamilton, C. J. (2013). The effects of organic nitrates on osteoporosis: A systematic review. *Osteoporosis International*, 24, 763–770. doi:10.1007/s00198-012-2262-9

Kang, D.-Y., Park, S., Rhee, C.-W., Kim, Y.-J., Choi, N.-K., Lee, J., & Park, B.-J. (2012). Zolpidem Use and Risk of Fracture in Elderly Insomnia Patients. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45, 219–229. doi:10.3961/jpmph.2012.45.4.219

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology* (12^aed.) United States: McGraw-Hill Companies

Laguna-Parras, J. M., Carrascosa-Corral, R. R., López, F. Z., Carrascosa-García, M. I., Martínez, F. M. L., Esteban, J. A. A., & García-Fernández, F. P. (2010). Efectividad de las intervenciones para la prevención de caídas en ancianos : revisión sistemática. *Gerokomos*, 21(3), 97–107.

Lin, F.-Y., Chen, P.-C., Liao, C.-H., Hsieh, Y.-W., & Sung, F.-C. (2014). Retrospective Population Cohort Study on Hip Fracture Risk Associated with Zolpidem Medication. *SLEEP*, 37(4), 673–679.

Loures, F. B., Chaoubah, A., Oliveira, V. M., Almeida, A. M., Campos, E. M. S., & Paiva, E. P. (2015). Análise Económica do Tratamento Cirurgico da Fratura do Quadril em Idosos. *Revista de Saúde Pública*, 49(12), 1–7. doi:10.1590/S0034-8910.2015049005172

Majumdar, S. R., Morin, S. N., Lix, L. M., & Leslie, W. D. (2013). Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporosis International*, 24, 2493–2498. doi:10.1007/s00198-013-2352-3

Mehta, S., Chen, H., Johnson, M. L., & Aparasu, R. R. (2010). Risk of falls and fractures in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *Drugs & Aging*, 27(10), 815–829. doi:1170-229x/10/0010-0815/549.95/0

Miller, M., Stürmer, T., Azrael, D., Levin, R., & Solomon, D. H. (2011). Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(3), 430–438. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03318.x

Mizukami, S., Arima, K., Abe, Y., Kanagae, M., Kusano, Y., Niino, N., & Aoyagi, K. (2013). Falls are associated with stroke, arthritis and multiple medications among

community-dwelling elderly persons in Japan. *The Tohoku Journal Of Experimental Medicine*, 231(4), 299–303. doi:10.1620/tjem.231.299

Nicholas, J. M., Ridsdale, L., Richardson, M. P., Grieve, A. P., & Gulliford, M. C. (2013). Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: Cohort study using the General Practice Research Database. *Seizure*, 22, 37–42. doi:10.1016/j.seizure.2012.10.002

Nurminen, J., Puustinen, J., Piirtola, M., Vahlberg, T., Lyles, A., & Kivelä, S. L. (2013). Opioids, antiepileptic and anticholinergic drugs and the risk of fractures in patients 65 years of age and older: a prospective population-based study. *Age and Ageing*, 42, 318–324. doi:10.1093/ageing/afs178

Obayashi, K., Araki, T., Nakamura, K., Kurabayashi, M., Nojima, Y., Hara, K., Nakamura, T., & Yamamoto, K. (2013). Risk of falling and hypnotic drugs: retrospective study of inpatients. *Drugs in R and D*, 13, 159–164. doi:10.1007/s40268-013-0019-3

Pouwels, S., Van Staa, T. P., Egberts, A. C., Leufkens, H. G., Cooper, C., & Vries, F. (2009). Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: A population-based case-control study. *Osteoporosis International*, 20, 1499–1506. doi:10.1007/s00198-008-0826-5

Proença, A. (2008) *Ortopedia Traumatologia: Noções Essenciais* (2ªed.) Coimbra: Imprensa da Universidade

Rabenda, V., Nicolet, D., Beaudart, C., Bruyère, O., & Reginster, J. Y. (2013). Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, 24, 121–137. doi:10.1007/s00198-012-2015-9

Rejnmark, L., Vestergaard, P., & Mosekilde, L. (2006). Decreased Fracture Risk in Users of Organic Nitrates: A Nationwide Case-Control Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21 (11), 1811-1817

Rezende, C. P., Gaede-Carrillo, M. R. G., & Sebastião, E. C. O. (2012). Queda entre idosos no Brasil e sua relação com o uso de medicamentos : revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, 28(12), 2223–2235.

Rison, R. a, & Richardson, K. (2011). Idiopathic Parkinson's Disease, Osteoporosis, and Hip fractures: a case report. *Case Reports in Neurology*, 3, 14–17. doi:10.1159/000323665

Roeder, L., Costello, J. T., Smith, S. S., Stewart, I. B., & Kerr, G. K. (2015). Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 10(7). doi:10.1371/journal.pone.0132135

Romas, E. (2008). Corticosteroid-induced osteoporosis and fractures. *Australian Prescriber*, 31(2), 45–49.

Rossat, A., Fantino, B., Bongue, B., Colvez, A., Nitenberg, C., Annweiler, C., & Beauchet, O. (2011). Association between benzodiazepines and recurrent falls: A cross-sectional elderly population-based study. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 15(1), 72–77. doi:10.1007/s12603-011-0015-7

Rubenstein, L. Z. (2006). Falls in older people: Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing*, 35, 37–41. doi:10.1093/ageing/afl084

Saunders, K. W., Dunn, K. M., Merrill, J. O., Sullivan, M., Weisner, C., Braden, J. B., Psaty, B. M., & Von Korff, M. (2010). Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. *Journal of General Internal Medicine*, 25(4), 310–315. doi:10.1007/s11606-009-1218-z

Schelleman, H., Pollard, J. R., Newcomb, C., Markowitz, C. E., Bilker, W. B., Leonard, M. B., & Hennessy, S. (2011). Exposure to CYP3A4-inducing and CYP3A4-non-inducing antiepileptic agents and the risk of fractures. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20, 619-625. doi: 10.1002/pds.2141

Schlienger, R. G., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2004). Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics*, 114(2), 469–473.

Schlienger, R. G., Kraenzlin, M. E., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2004). Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA*, 292(11), 1326–1332. doi:10.1001/jama.292.11.1326

Schwoppe, D. M., DePriest, A., Black, D. L., Caplan, Y. H., Cone, E. J., & Heltsley, R. (2014) Determining Zolpidem Compliance: Urinary Metabolite Detection and Prevalence in Chronic Pain Patients. *Journal of Analytical Toxicology*, 38, 513-518. doi: 10.1093/jat/ bku068

Serra, L. M. A., Oliveira, A. F., & Castro, J. C. (2012) *Critérios Fundamentais em Fraturas e Ortopedia* (3ªed.) Lousã: LIDEL

Shen, C., Chen, F., Zhang, Y., Guo, Y., & Ding, M. (2014). Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Bone*, 64, 246–253. doi:10.1016/j.bone.2014.04.018

Tanaka, M., Suemaru, K., Ikehawa, Y., Tabuchi, N., & Araki, H. (2008). Relationship between the Risk of Falling and Drugs in an Academic Hospital. *The Pharmaceutical Society of Japan*, 128(9), 1355–1361.

Van Staa, T.P., Leufkens, H. G., Abenhaim, L., Zhang, B., & Cooper, C. (2000). Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fracures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15 (6).

Vestergaard, P., Hermann, P., Jensen, J. E. B., Eiken, P., & Mosekilde, L. (2012). Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS). *Osteoporosis International*, 23, 1255–1265. doi:10.1007/s00198-011-1692-0

Vestergaard, P., Olsen, M. L., Johnsen, S. P., Rejnmark, L., Sørensen, H. T., & Mosekilde, L. (2003). Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *Journal of Internal Medicine*, 254, 486–493.

Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2005). Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *Journal of Internal Medicine*, 257, 374–384. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01467.x

Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2007). Fracture risk associated with parkinsonism and anti-Parkinson drugs. *Calcified Tissue International*, 81, 153–161. doi:10.1007/s00223-007-9065-6

Wang, C.-Y., Fu, S.-H., Wang, C.-L., Chen, P.-J., Wu, F.-L. L., & Hsiao, F.-Y. (2015). Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporosis International*. doi:10.1007/s00198-015-3213-z

Wang, P. S., Bohn, R. L., Glynn, R. J., Mogun, H., & Avorn, J. (2001). Zolpidem use and hip fractures in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49, 1685–1690. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49280.x

Wiens, M., Etminan, M., Gill, S. S., & Takkouche, B. (2006). Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Internal Medicine*, 260, 350–362. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01695.x

Wolff, R. B., Gomes, R. C. T., Verna, C., Maioral, G. C. C. C., Rampazo, T. C., Simões, R. S., Baracat, E. C., & Júnior, J. M. S. (2012). Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 58(4), 493–497. doi:10.1590/S0104-42302012000400023

World Health Organization (2012). Falls [em linha]. *World Health Organization Web Site*. Acedido no dia 2 de Agosto de 2015, através de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/en/>.

World Health Organization (2007). WHO Global Report on Falls Prevention Older Age [em linha]. *World Health Organization Web Site*. Acedido no dia 25 de Setembro de 2015, através de http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf.

Wu, H., Deng, L., Zhao, L., Zhao, J., Li, L., & Chen, J. (2013). Osteoporosis associated with antipsychotic treatment in schizophrenia. *International Journal of Endocrinology*, 2013. doi:10.1155/2013/167138

Zhang, Y., Qin, L., Leung, P., & Kwok, T. C. Y. (2012). The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor use on bone loss in elderly Chinese. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 30, 666–673. doi:10.1007/s00774-012-0363-3